**AULA 5: Patologia das Síndromes Nefróticas**

**Introdução**

|  |
| --- |
| A doença glomerular tem apresentações clínicas que variam desde um indivíduo assintomático que descobre ter hipertensão arterial, edema, hematúria ou proteinúria em uma avaliação médica de rotina, até um paciente com doença fulminante com injúria renal aguda possivelmente associada a doença extrarrenal com risco de vida. As apresentações sintomáticas mais dramáticas são incomuns. Anormalidades urinárias assintomáticas são muito mais comuns, mas menos específicas, e também podem indicar uma ampla gama de doenças não glomerulares do trato urinário. |

**Objetivos**

|  |
| --- |
|  Neste encontro você deve compreender:Fisiopatologia, Sintomatologia, Diagnóstico da Síndrome Nefrótica, Lesões Mínimas, GESF, Nefropatia Membranosa, Membranoproliferativa |

**Objetivo 1**

|  |
| --- |
| A síndrome nefrótica é patognomônica de doença glomerular. É uma síndrome clínica caracterizada por proteinúria, hipoalbuminemia, edema, hipercolesterolemia e lipiduria5. Os pacientes nefróticos apresentar função renal preservada, mas também insuficiência renal progressiva sobreposta à síndrome nefrótica prolongada.Independentemente do risco de insuficiência renal progressiva, a síndrome nefrótica tem efeitos metabólicos que influenciam o estado geral de saúde do paciente. Felizmente, alguns episódios de síndrome nefrótica são autolimitados, e alguns pacientes respondem completamente ao tratamento específico (p. ex., corticosteroides na DLM). No entanto, para a maioria, pode ser uma condição crônica ou recidivante. Nem todos os pacientes com proteinúria acima de 3,5 g/24 h apresentam uma síndrome nefrótica completa; alguns têm uma concentração sérica de albumina normal e não apresentam edema. Essa diferença presumivelmente reflete a resposta do metabolismo proteico; alguns pacientes apresentam um aumento na síntese de albumina em resposta à proteinúria intensa, podendo até normalizar a albumina sérica.A presença de edema depressível sugere síndrome nefrótica, insufi­ciência cardíaca ou cirrose. No paciente nefrótico, o edema é frequentemente periorbital pela manhã, enquanto a face não fica edemaciada durante a noite no edema associado à insuficiência car­día­ca (o edema se distribui por gravidade e o paciente com insuficiência cardíaca não pode se deitar devido à ortopneia resultante da congestão pulmonar) ou na cirrose (paciente não pode se deitar devido à pressão sobre o diafragma pela ascite). Com a progressão da síndrome nefrótica, o edema dos órgãos genitais e da parede abdominal torna-se aparente, e o acúmulo de fluidos leva a ascite e derrame pleural. O edema é desagradável e leva a sensação de tensão nos membros e abdome globoso. Surpreendentemente, entretanto, o edema pode tornar-se maciço na síndrome nefrótica, e é comum o ganho de peso de 20 kg ou mais. O edema torna-se firme e não depressível, somente quando estiver presente por um tempo prolongado. **Consequências Metabólicas da Síndrome Nefrótica:** Hipercoagulabilidade, Hiperlipidemia e Lipidúria, Infecção, Alterações Agudas e Crônicas na Função Renal. **Doença de Lesões Mínimas**A doença de lesões mínimas (DLM) é uma síndrome nefrótica esteroide sensível em que a única anormalidade estrutural é a fusão e retração dos processos podocitários vistas na ME. Por muitos anos, pensou-se que a lesão podocitária na DLM fosse causada por uma citocina liberada pelas células T. As células T são ativadas na DLM, e os hibridomas de células T desses pacientes secretam um fator que produz grave proteinúria em ratos. Uma citocina candidata é a interleucina 13 (IL-13), que é expressa pelas células T em pacientes com DLM, e a superexpressão de IL-13 causa síndrome nefrótica e alterações histológicas consistentes com DLM em ratos. Entretanto, a proteinúria pode ser induzida em ratos imunossuprimidos utilizando-se células hematopoiéticas da medula óssea CD-34 positivas de pacientes com DLM e GESF recorrente, mas não de suas células T. Então, é necessário esclarecer o papel das células T nessa doença.Evidências também sugerem que a lesão podocitária está associada à superexpressão de angiopoetina-like-4, a qual pode ser responsável pela resposta proteinúrica. Essa superexpressão pode ser reduzida com corticoides e N-acetil-d-manosamina. Além disso, os pacientes com DLM mostram altos níveis de CD80 (B7.1) na urina e nos podócitos, e os níveis de CD80 urinários se correlacionam com atividade da doença. O CD80 é um antígeno normalmente expresso pelas CDs e células B, e por isso a observação de que os podócitos podem expressar CD80 sugere que os podócitos podem adquirir algumas características semelhantes à CD.**Glomeruloesclerose Segmentar e Focal**A glomeruloesclerose segmentar e focal é um tipo de síndrome nefrótica que também ocorre sem depósitos imunes, mas, assim como a DLM, existe um defeito generalizado da parede capilar com fusão dos processos podocitários (também chamada simplificação) à ME. Entretanto, diferentemente da DLM, há cicatriz segmentar (esclerose) em alguns glomérulos com GESF. Pensa-se também que a GESF idiopática seja causada por um fator circulante, e estudos recentes sugerem que alguns casos devem ser mediados pelo receptor da uroquinase solúvel circulante (suPAR) o qual ativa a beta3 integrina dos podócitos, levando à ativação podocitária e proteinúria.16 O mecanismo responsável pela ativação do suPAR não é conhecido, e ainda é cedo para saber se mensurar o suPAR irá diferenciar com segurança GESF de outras doenças glomerulares ou até mesmo guiar o tratamento. Outras proteínas, como a citocina semelhante à cardiotropina 1, também vêm sendo investigadas como potenciais fatores circulantes que podem mediar a GESF.Uma variante da GESF é a GESF colapsante, na qual há proliferação do podócito normalmente inativo, levando ao colapso do tufo glomerular geralmente associado a proteinúria maciça. A produção de fatores de crescimento pelos podócitos, como VEGF, ou a inibição local de proteínas do ciclo celular que normalmente mantêm o podócito em um estado não proliferativo podem estar envolvidas na patogênese.As lesões esclerosantes focais, na ausência de síndrome nefrótica, podem também ocorrer numa ampla variedade de lesões renais incluindo GN, hipertensão crônica e doença renal progressiva de qualquer etiologia. Essas lesões são particularmente comuns nos afro-americanos; achados recentes sugerem que essa suscetibilidade está relacionada ao aumento da frequência do polimorfismo genético em APOL1, gene que codifica uma lipoproteína circulante.**Nefropatia Membranosa**Na nefropatia membranosa (NM), os depósitos imunes estão localizados nos espaços subepiteliais, onde se considera que representem a ligação de autoanticorpo a um antígeno podocitário intrínseco. Esse antígeno é identificado como o receptor tipo M da fosfolipase A2 (PLA2R) em até 70% dos casos de NM idiopática.18 Anticorpos contra o PLA2R são específicos para NM e estão disponíveis como teste diagnóstico nos Estados Unidos ou em outros lugares. O anti-PLA2R circulante reflete a atividade imunológica da doença e pode ser útil para monitorar o curso clínico, incluindo resposta do paciente ao tratamento. Outros autoanticorpos também foram descobertos. Na NM neonatal, na qual a mãe tem a falta genética da endopeptidase neutra (NEP), pode ocorrer a transferência materna do anticorpo NEP, resultando em NM na criança. Outro antígeno que pode causar algumas formas de NM na infância é a albumina sérica bovina (ASB); formas catiônicas de ASB podem primeiramente se localizar no espaço subepitelial, seguidas pela ligação do autoanticorpo.19 Alguns casos de NM podem também ser causados por imunocomplexos com baixa avidez, que podem se dissociar e depois serem novamente formados no espaço subepitelial; esse pode ser o mecanismo de algumas NM causadas por vírus tais como o HBV.É interessante notar que muitos casos de NM causados pelos anticorpos anti-PLA2R estão associados à deposição de IgG4, que é uma isoforma da IgG que não ativa a via clássica do complemento. Entretanto, há evidências de que o complexo IgG4-PLA2 pode ativar o complemento através da via MBL resultando em produção local do complexo de ataque à membrana (C5b-9), que pode se inserir no podócito, causando ativação, lesão e proteinúria.**Glomerulonefrite Membranoproliferativa**Na GNMP tipo I, os depósitos imunes localizam-se tanto no mesângio quanto no espaço subendotelial. Um padrão similar é observado na GN crioglobulinêmica, em que uma IgM monoclonal ou IgM policlonal atua como o fator reumatoide através da ligação à IgG ao imunocomplexo. Em ambos os casos, acredita-se que a doença ocorre por deposição passiva de imunocomplexos vindos da circulação, e, em geral, o antígeno é componente do vírus HCV, especialmente em adultos. Quando esse padrão é visto na nefrite lúpica, pode ser facilitado pela ligação de nucleossomos aos complexos imunes. Os nucleossomos são proteínas catiônicas nucleares que podem interagir com proteínas carregadas negativamente dentro do glomérulo.Estudos em modelos experimentais sugerem que os imunocomplexos intraglomerulares causam ativação local do complemento com a geração de fatores quimiotáticos, incluindo C5a, quimiocinas e leucotrienos. Moléculas de adesão leucocitária nas células endoteliais estão suprarreguladas (molécula de adesão intracelular 1) ou expressadas de novo (E- e P-selectina). Citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e fator de necrose tumoral alfa) são produzidas localmente e aumentam a resposta inflamatória. Neutrófilos, plaquetas e monócitos/macrófago se localizam, então, no glomérulo e liberam oxidantes, particularmente ácido hipo-halogênico gerado pela mieloperoxidase dos neutrófilos, e proteases (elastase, catepsina G, metaloproteinases) que provocam lesão celular local e degradação da MBG. |

Referências

|  |
| --- |
| KUMAR, V; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins, patologia básica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. KUMAR, V. et al. Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.Johnson J. R. et al. Nefrologia Clínica 5ª edGOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. Cecil Medicina Interna. 25. ed. SaundersElsevier, 2012. |